

CIJEPLJENJE I AUTOIMUNE BOLESTI SREDIŠNJEG I PERIFERNOG ŽIVČANOG SUSTAVA

LORNA STEMBERGER¹, GORAN TEŠOVIĆ^{1,2}

Aktivna je imunizacija jedan od najvećih napredaka suvremene medicine. Zbog vremenske povezanosti cijepljenja i nekih neuroloških simptoma, veza se nerijetko proglašava uzročno-posljedičnom. S razvojem novih cjepiva javljaju se i sve učestaliji izvještaji o autoimunim nuspojavama od strane središnjeg i perifernog živčanog sustava. Pretpostavlja se kako cijepljenje kao imunološki stimulus može potaknuti autoimunu reakciju u domaćinu. Mnoštvo je članaka od razine prikaza slučaja do meta analiza objavljeno o (ne)povezanosti cijepljenja i Guillain-Barre-ovog sindroma, akutnog diseminiranog encefalomijelitisa, encefalitisa, transverzalnog mijelitisa, hipotono-hiporesponzivnih epizoda, sindroma iznenadne dojenačke smrti, multiple skleroze, narkolepsije i drugih. Na temelju do sada provedenih epidemioloških studija o neurološkim nuspojavama cjepiva može se zaključiti kako čak i u slučaju pojave neke od komplikacija, najčešće nema posljedične trajne neurološke disfunkcije. Opsežan kritički pregled literature otkriva kako izuzetno rijetko pojedinačne osobe mogu razviti izvjestan ograničeni uzorak autoimunosti nakon primjene nekih cjepiva, a potencijalno najteže su svakako neurološke manifestacije od strane središnjeg i perifernog živčanog sustava. Kako god, za najveći broj osoba (procijenjeno na preko 99.9%) primjena cjepiva ne povećava rizik za nastup sistemnih autoimunih bolesti te stoga trebaju biti primijenjena po aktualnim preporukama u cilju smanjenja morbiditeta i mortaliteta u svim dobnim skupinama.

Deskriptori: CIJEPLJENJE, AUTOIMUNOST, NEUROLOŠKE KOMPLIKACIJE

Skraćenice:

GBS - Guillain Barrèov sindrom; SAD - Sjedinjene Američke Države; CMV - citomegalovirus; MMR - morbilli-mumps-rubella; CDC - Centers for Disease Control; HBV - hepatitis B virus; HAV - hepatitis A virus; OPV - oralna polio vakcina; HHE - hipotono-hiporesponzivna epizoda; DTP - difterija-tetanus-pertusis; ADEM - akutni diseminirani encefalomijelitisa; KME - krpeljni meningoencefalitis; TM - transverzalni mijelitisa; VZV - varicela-zoster virus; PVE - post-vakcinalni encefalitis; PVEP - post-vakcinalna encefalopatija; SIDS - sindrom iznenadne dojenačke smrti; MS - multipla skleroza

Iako je aktivna imunizacija ključna sastavnica javno-zdravstvenog napretka u posljednjih stotinu godina, nekim su se cjepivima pripisivala ili se još uvijek pripisuju značajne nuspojave među kojima su i neurološka oboljenja (1). Zbog vre-

menne povezanosti cijepljenja i nastupa simptoma često se (i ne uvijek opravdano!) uzročno-posljedična veza automatski podrazumijeva te je upravo zabrinutost zbog mogućih nuspojava jedan od glavnih uzroka "bojkota" cijepljenja i nesuradljivosti od strane roditelja (2, 3). S razvojem novih cjepiva javljaju se i sve učestaliji izvještaji o neurološkim nuspojavama, i to od blažih poput epileptičkih napadaja do teških poput encefalopatije i smrti (1).

Na temelju do sada provedenih epidemioloških studija o neurološkim nuspojavama cjepiva može se zaključiti kako čak i u slučaju pojave neke od komplikacija, najčešće nema posljedične trajne neurološke disfunkcije (2). Ekstenzivni kritički pregled literature otkriva kako tek izuzetno rijetko neki od cijepljenih mogu razviti neku autoimunu reakciju nakon primjene cjepiva (3). Incidencija autoimunih nuspojava povezanih s cijepljenjem dvostruko je veća u žena nego u muškaraca (4).

¹Zavod za infektivne bolesti djece, Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb
²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Adresa za dopisivanje:
Doc. dr. sc. Goran Tešović, dr. med.
Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"
10000 Zagreb, Mirogojska 8
E-mail:goran.tesovic@zg.t-com.hr

Guillain-Barrèov sindrom

Guillain-Barrèov sindrom (GBS) akutna je upalna demijelinizirajuća polineuropatija; autoimuna bolest perifernog živčanog sustava karakterizirana različitim patološkoanatomskim osobitostima i kliničkim manifestacijama. Procijenjena incidencija u zemljama razvijena svijeta (Europi, Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) i Australiji) iznosi oko 1/100,000 slučajeva godišnje. Nastup bolesti povezuje se s prethodnom akutnom infekcijskom bolešću ili cijepljenjem. Najčešćim poticajnim čimbenicima smatraju se gastroenteritis uzrokovan bakterijom *Campylobacter jejuni* ili citomegalovirusna (CMV) infekcija. Ključnim patogenetskim događajem u nastanku GBS-a smatra se aktivacija imunološkog sustava čovjeka određenim egzogenim antigenima koja vodi u križnu reaktivnost tako nastalih protutijela s mijelinom uzrokujući demijelinizaciju i aksonalnu degeneraciju (5).

Prvi "neuroparalitički incidenti" sukladni s dijagnozom GBS-a najprije su zamijećeni nakon upotrebe Semplovog cjepiva protiv bjesnoće koje je proizvedeno inokulacijom kozjeg ili ovčjeg mozga virusom bjesnoće inaktiviranog fenolom kao i cjepiva dobivenog od mozgovca mišje sisančadi. Sljedeće generacije cjepiva protiv bjesnoće koja su razvijena na kulturama stanicama pilećeg embrija izuzetno su rijetko povezivane s nastupom GBS (6).

Nekoliko je studija izvijestilo o povezanosti GBS-a i primjene različitih cjepiva uključujući one protiv poliomijelitisa, gripe, ospica, ospica-zaušnjak-crljenke (eng. morbilli-mumps-rubella, MMR), tetanusa, hepatitisa A i B te meningokokne bolesti (5, 7). Od oko 1000 slučajeva GBS-a prijavljenih Centru za kontrolu i prevenciju bolesti (Center for Disease Control and Prevention (CDC)) u SAD-a u jednogodišnjem razdoblju, samo u njih 45 (~4,5%) simptomi su nastupili unutar 8 tjedana od cijepljenja (5). Također, u većine slučajeva utvrđena je tek vremenska, no ne i jasna uzročna povezanost cijepljenja i razvoja GBS-a (7).

Jedina prethodna dobro dokumentirana povezanost između GBS-a i cijepljenja pokazana je za cjepivo protiv svinjske gripe 1976. godine što je dovelo do zaustavljanja daljnijega provođenja cijepljenja (relativni rizik od oko 8 za nastup GBS-a unutar 8 tjedana od cijepljenja i pripisani rizik od nešto manje od 1 slučaja na 100 000 cijepljenja) (2, 8, 9). Svi slučajevi GBS-a povezani s cijepljenjem protiv svinjske gripe pojavili su se unutar 6 tjedana od primjene cjepiva i po drugim su karakteristikama bili nerazlučivi od ostalih bolesnika oboljelih od "necijepnog" GBS-a. Na sreću, rizik za GBS povezan uz cijepljenje protiv gripe u sljedećim je godinama bio značajno manji (2, 5). Primjena cjepiva protiv gripe koja su upotrebljavana između 1992. i 1994. povećala je incidenciju GBS-a za 0,0001% (1 slučaj na milijun cijepljenih) u odraslih (9-11). Nedavno publicirana studija iz SAD-a pokazala je da pandemijsko monovalentno H1N1 (pH1N1) cjepivo korišteno 2009. i 2010. godine povećava rizik za nastanak GBS-a za 57% (3). Druge su studije procijenile kako pH1N1 cjepivo uzrokuje manje od

1 dodatnog slučaja GBS na milijun primijenjenih doza cjepiva te kako je rizik za GBS nakon cjepiva mali u usporedbi s redukcijom morbiditeta i mortaliteta koja se postiže upotrebom pandemijskog cjepiva (12). Također, nije pronađena povezanost cijepljenja i recidivirajućeg GBS-a, iako treba istaknuti da su podaci oskudni pa su potrebna daljnja istraživanja kako bi se utvrdila/opovrgnula uzročno-posljedična veza (7). Vrlo rijetko, istovremeno ili neovisno o GBS-u, nakon cijepljenja protiv gripe, mogu se pojaviti i druge neurološke komplikacije poput meningoencefalitisa/encefalitisa, optičkog neuritisa, transverzalnog mijelitisa, brahijalnog neuritisa ili Bellove paralize (3).

Prikazi na razini slučaja ukazuju na povezanost cijepljenja protiv tetanusa s neurološkim manifestacijama poput perifernih neuropatija (uključujući GBS), kroničnih upalnih demijelinizirajućih polineuropatija i brahijalnog neuritisa u djece i odraslih koje se, na sreću, spontano povlače bez zaostajanja neuroloških sekvela (1). Sumnja da tetanusna komponenta cjepiva protiv difterije, tetanusa i pertusisa (DTP) uzrokuje GBS nije dokazana u kliničkim ispitivanjima (10).

Cjepivo protiv hepatitisa B (HBV) je nakon cjepiva protiv gripe bilo najčešće povezivano s postvakcinalnim GBS-om. Incidencija GBS-a povezanog s HBV cjepivom procijenjena je na 2-4 slučaja na milijun cijepljenih, što je niže od incidencije GBS-a u općoj populaciji (13). Također, istraživanje na velikom broju cijepljenih protiv HBV i hepatitisa A (HAV) nije ukazalo na povezanost ovih cjepiva s teškim neurološkim manifestacijama uključujući epileptičke napadaje i GBS (14, 15). U Finskoj je dokumentiran porast broja slučajeva GBS nakon upotrebe oralnog cjepiva protiv poliomijelitisa (eng. oral polio vaccine, OPV). Naknadne analize pokazale su kako zamijećenom porastu broja slučajeva nije uzrok samo cijepljenje već i cirkulacija divljeg poliovirusa tipa 3 u populaciji (3). Iako je OPV prethodno smatrana mogućim uzrokom GBS-a, većina trenutno raspoloživih podataka govori protiv ove teze, no s obzirom na neuniformne podatke u literaturi, (ne)povezanost ostaje nepotpuno razjašnjena (3, 10).

Akutni diseminirani encefalomijelitisa

Akutni diseminirani encefalomijelitisa (ADEM) je monofazični sindrom karakteriziran encefalitisom i demijelinizacijom koji se pojavljuje u vremenskoj povezanosti s nedavnim imunološkim poticajem poput infekcije ili imunizacije (16). Infekcija/imunizacija može rezultirati poremećajem imunoregulatornih mehanizama, međudjelujući s tolerancijom na vlastite mijelinske proteine (16). S pojavom ADEM-a povezivane su različite virusne (morbilli, rubela, varicela-zoster, Epstein-Barr virus, citomegalovirus, herpes simplex virus, hepatitis A virus, coxackie virus...) i bakterijske infekcije, s procijenjenom incidencijom od 1 na 1000 infekcija za morbile i varicelu do 1 na 5000 infekcija za rubelu (16). Pretpostavlja se da za oko 5% slučajeva ADEM-a postoji podatak o prethodnom cijepljenju u razdoblju unutar mjesec dana prije nastupa simptoma (17). Za razliku je cjepiva poput onih protiv japonskog encefalitisa, žute groznice, ospica, gripe, vodenih kozica, antraksa, DTP, tetanusa i drugih uočena vremenska povezanost cijepljenja s pojavom ADEM-a (1, 16). ADEM povezan s cijepljenjem najčešće je opisan nakon primjene MMR cjepiva, a rjeđe nakon cijepljenja protiv poliomijelitisa i krpeljnog meningoencefalitisa (KME). Za većinu je cjepiva učestalost ove nuspojave vrlo niska (oko 0,1-0,2 na 100 000 cijepljenih) (18). Važno je napomenuti kako je incidencija ADEM-a povezanog s cijepljenjem protiv morbila oko 1-2 na 1 000 000 cijepljenih što je mnogo manje od učestalosti pojave ADEM-a nakon infekcije divljim sojem virusa morbila (1 oboljeli na 1000 zaraženih). Uzevši u obzir kako i cjepivo i divlji virus mogu uzrokovati ADEM, zaključeno je kako je cjepivo drastično smanjilo učestalost ove bolesti. Također, ova se nuspojave značajno češće javlja nakon primovakcinacije nego nakon docijepljivanja (18).

Iako je dobro poznat nastanak ADEM-a nakon infekcije virusom influence, u literaturi nema puno podataka o nastupu ADEM-a nakon cijepljenja protiv gripe (17). Brightonska radna grupa za encefalomijelitisa/ADEM (Brighton Collaboration Encephalomyelitis/ADEM

Working Group) upozorava roditelje i zdravstvene radnike kako encefalomijelitis, ADEM ili bilo koji drugi neželjeni događaj koji prati cijepljenje može biti vremenski, ali ne nužno i uzročno povezan s primjenom cjepiva (16). Jedina definitivna epidemiološki i patoanatomski dokazana povezanost ADEM-a i cjepiva postoji uz prethodnu primjenu Sempleovog cjepiva protiv bjesnoće, kod kojega se cjepni virus umnažao na ovčjem/mišjem mozgu, s učestalošću od 1/300 do 1/7000 primijenjenih doza cjepiva (17). Iako se u početku mislilo kako je postvakcinalni ADEM uzrokovan virusnom komponentom cjepiva, kasnije je prepoznato kako je vjerojatniji uzrok nastanka kontaminacija cjepiva tkivom SZS-a, što bolje objašnjava ovako visoku incidenciju (0,15%) nakon cijepljenja ovom vrstom cjepiva protiv bjesnoće (19). Ovakva povezanost nije utvrđena uz primjenu suvremenih formulacija cjepiva protiv bjesnoće koje su razvijene na kulturama humanih diploidnih stanica (16). Sličan patogenetski mehanizam je vjerojatno uzrokom ADEM-a nakon cijepljenja protiv japanskog encefalitisa sojevima koji su razvijani na mišjim mozgovima (19).

Transverzalni mijelitis

Transverzalni mijelitis (TM) je karakteriziran fokalnom upalom kralješničke moždine i rezultirajućom neuralnom ozljedom te kliničkim simptomima ovisnim o razini ozljede. TM se može pojaviti kao izolirani događaj ili u kontekstu multifokalne bolesti središnjeg živčanog sustava. Patofiziološki mehanizam nastanka neuronalne ozljede nije posve jasan, no pretpostavlja se kako je imunološki posredovan (20).

U literaturi se mogu pronaći izvještaji o nastanku TM nakon cijepljenja. Jedna je studija koja je uključivala 47 pacijenata u Izraelu utvrdila kako 30% svih slučajeva TM u djece ima anamnestički podatak o cijepljenju (HBV, MMR, DT, rabies, OPV, influenza, hripavac, tifus) unutar mjesec dana prije nastupa simptoma (21, 22). No, u ovom trenutku nema jasnih dokaza ni radova koji definitivno podupiru uzročnu povezanost između cijepljenja i nastupa TM (23).

Encefalitis/Encefalopatija

Rizik nastanka encefalitisa ili akutne/kronične encefalopatije nakon cijepljenja izuzetno je mali (16). Dva cjepiva koja su se najčešće smatrala mogućim uzrocima ovih rijetkih neuroloških događaja su MMR i DTP (10). Razborito je pitati se uzrokuje li MMR cjepivo encefalitis iz razloga što prirodna infekcija morbilima uzrokuje encefalitis u 0,1% oboljelih, a cjepivo sadrži živi atenuirani soj virusa morbila (10). Učestalost encefalitisa nakon MMR cjepiva je najmanje 1000 puta manja nego nakon prirodne infekcije virusom morbila, a rizik nastanka subakutnog sklerozirajućeg panencefalitisa nakon primjene MMR cjepiva ne postoji (1, 11).

Povezanost DTP cjepiva i neuroloških komplikacija je kontroverzna tema unazad 50 godina (1, 24, 25). Nekoliko teških nuspojava poput epileptičkih napadaja, ekcesivne pospanosti, encefalopatije, sindroma iznenadne dojenačke smrti i šoka je vremenski povezano s upotrebom ovog cjepiva (1). Incidencija ovih nuspojava varira od oko 1 na 2000 do 10000 doza za epileptičke napadaje do manje od 1 na 100000 doza za encefalopatiju (1). Rizik za nastanak trajnih neuroloških posljedica nakon DTP encefalopatije procijenjen je na manje od 0,001% (1 na 100000 primijenjenih doza) (10, 25). Iako trenutno nepoznat, rizik za oštećenje mozga je zasigurno još i niži uz upotrebu cjepiva koje sadrži acelularnu pertusis (aP) komponentu (10). Rezultati temeljeni na iskustvima s primjenom milijuna doza acelularnog i cjelostaničnog cjepiva protiv hripavca pokazali su kako su sve neurološke manifestacije (encefalopatija, SIDS, epi-napadaji, infantilni spazmi) nastale unutar 7 dana od cijepljenja značajno češće povezane s cjelostaničnim cjepivom. Izuzetak čini cerebelarna ataksija koja je u jednakoj mjeri zastupljena nakon primjene oba cjepiva (26).

Jedan je izolirani izvještaj povezao cijepljenje protiv vodenih kozica s nastankom akutne cerebelarne ataksije, inače učestale komplikacije infekcije divljim varicela-zoster virusom (VZV) (1). Neke od vrlo rijetkih nuspojava cijepljenja protiv rubele (uglavnom s

cijepljenjem koje nije RA 27/3) uključuju polineuropatije (neuritis, mijelioradikuloneuritis, sindrom karpalnog kanala), vaskulitis i miozitis (27). Iako rijetke, neurološke komplikacije nastale nakon primjene cjepiva protiv velikih boginja, iznimno su teške i uključuju postvakcinalni encefalitis (PVE) i encefalopatiju (PVEP) s učestalošću od 2,9 do 44,9 slučajeva na milijun cijepljenih, ovisno o upotrijebljenom soju (27).

Hipotono-hiporesponzivne epizode

Hipotono-hiporesponzivna epizoda (HHE) je šoku slično stanje karakterizirano hipotonijom, smanjenom reaktivnošću i bljedošću s ili bez cijanoze koje se pojavljuje unutar 48 sati od cijepljenja. U većini slučajeva traje od 1 minute do 48 sati i pojavljuje se u djece mlađe od 10 godina. Etiopatogeneza ostaje nepoznata (10).

Najveća pojavnost ovog šoku-sličnog stanja uočena je nakon primjene trovalentnoga cjepiva protiv difterije, tetanus i hripavca koja sadrži cjelostanično cjepivo protiv hripavca (DTP). Incidencija se procjenjuje na oko 290 slučajeva na 100,000 primijenjenih doza cjepiva, a značajno je manja nakon cijepljenja kombinacijom koja sadrži acelularnu pertusisnu komponentu (DTaP) i iznosi do 140 slučajeva na 100,000 doza (10, 28). Nije utvrđena pojava recidiva ove nuspojave nakon sljedećeg cijepljenja s DTP ili DTaP pa se pojava HHE ne smatra kontraindikacijom za daljnji nastavak cijepljenja (28, 29). Ipak, pertusis komponenta cjepiva nije isključivi uzrok nuspojave u svim slučajevima, jer se ova nuspojava može pojaviti i nakon primjene dvovalentnoga DT cjepiva (10).

Sindrom iznenadne dojenačke smrti

Sindrom iznenadne dojenačke smrti (SIDS) karakteriziran je iznenadnom smrću dojenčeta koja ostaje nerazjašnjena i nakon detaljne istrage koja uključuje obdukciju, pregled mjesta smrti i detaljne medicinske dokumentacije. Bez obzira na moguće uzroke, SIDS (vrhunac učestalosti u dobi od 3 mjeseca), kao i infantilni spazmi (tipična pojavnost između 3. i 10. mjeseca života) najčešće

se pojavljuju u dobi djeteta u kojoj se započinje s redovitim imunizacijom (1). Nedavno su objavljeni radovi iz Austrije i Njemačke koji ukazuju na SIDS nakon upotrebe heksavalentnog cjepiva (difterija, tetanus, pertusis, poliomijelitis, hepatitis B, Hemophilus influenzae tip b) u 1. i 2. godini života (30).

Pregled aktualne literature nije potvrdio povezanost infantilnih spazma s primjenom DTP cjepiva. Također, SIDS nakon DTP cjepiva pokazuje samo vremensku, no ne i uzročnu povezanost s cijepljenjem (1). U zaključku se može reći kako u ovom trenutku nema vjerodostojnih dokaza koji povezuju SIDS i cijepljenje (2). Većina je studija čak ukazala na "zaštitnu" ulogu cjepiva za nastanak SIDS-a u 1. godini života. Uzrok uočene manje učestalosti SIDS-a nakon cijepljenja može biti manja prevalencija infekcija u cijepljene djece, poglavito neprepoznatog hripavca, kao i činjenica da su djeca u vrijeme primanja cjepiva uglavnom zdrava (30). Također, neki su autori uočili kako su djeca koja umiru od SIDS-a u manjem postotku cijepljena od njihovih zdravih vršnjaka (31).

Multipla skleroza

Za vrijeme nacionalne kampanje cijepljenja protiv HBV u SAD-u, izvještavalo se o brojnim slučajevima akutne demijelinizacije SZS-a koji su nalikovali na ADEM ili multiplu sklerozu (MS) (1). Navedeni su slučajevi naveli istražitelje na sumnju kako bi HBV mogao sudjelovati u patogenezi MS.

Daljnja epidemiološka istraživanja provedena u Europi i SAD-u nisu uspjela dokazati uzročnu vezu, tako da se aktualno smatra kako nema dovoljno dokaza za uspostavu uzročne povezanosti cijepljenja protiv HBV-a i nastupa MS (1, 3, 28). Službeni stav CDC-a je kako nema znanstvenih dokaza da cjepivo protiv HBV-a uzrokuje bilo koju kroničnu bolest uključujući MS, sindrom kroničnog umora, reumatoidni artritis ili druge autoimune bolesti (13).

Iako su milijuni osoba primile cjepivo protiv HAV, nema izvještaja o autoimunim poremećajima SZS-a povezanim uz njegovu upotrebu (3). Smatra se

kako je imunost prema tetanusu stečena prirodnim putem ili cijepljenjem zaštitna protiv nastanka MS. Studija koja je istraživala cjepiva u MS ukazala je na smanjeni rizik za nastanak relapsa MS nakon primjene cjepiva protiv tetanusa (32). Nije utvrđen povećani rizik za nastanak MS nakon cijepljenja protiv influence, MPR, polija, trbušnog tifusa, kao ni nakon primjene BCG-a, dok je DT cijepljenje povezano sa smanjenim rizikom za nastanak ove bolesti (33).

Narkolepsija

Narkolepsija je karakterizirana ekscitivnom pospanošću tijekom dana, s ili bez katapleksije. Udruženi poremećaji uključuju paralizu sna, hipnagone halucinacije i poremećaj noćnog sna. Snažno je povezana s HLA DQB1*0602 alelom, a simptomi izviru iz destrukcije hipokretinskih neurona u hipotalamusu (34). Pretpostavlja se kako je patogeneza bolesti autoimuna (35). Nedavne studije su pokazale snažno sezonsko nastupa bolesti u djece kao i povezanost s infekcijom uzrokovanom bakterijom *Streptococcus pyogenes*, H1N1 virusom gripe te osobito s cijepljenjem protiv pH1N1, ukazujući na molekularnu mimikriju kao značajan faktor za razvoj bolesti (36).

U Finskoj je uočena povećana učestalost narkolepsije među djecom u sezoni 2010./2011. (5,3/100,000; 17 puta veća nego učestalost u razdoblju od 2002.-2009.), a autori smatraju kako je vjerojatno da je cijepljenje Pandemrixom (AS03 H1N1 cjepivo) zajedno s ostalim okolišnim faktorima značajno za ovaj neobjašnjivi nagli porast učestalosti u genetski sklone djece (37). Švedska je studija koja je pokrivala cijelu populaciju također izvijestila o gotovo 7 puta većoj incidenciji narkolepsije s katapleksijom među djecom cijepljenom Pandemrixom u usporedbi s necijepljenom djecom iste dobne skupine (35, 38).

U Kini je nastup narkolepsije korelirao sa sezonskim infekcijama gornjih dišnih putova, uključujući H1N1 influenciju, a u 2010. godini za većinu slučajeva nije pokazana ovisnost nastupa o H1N1 cijepljenju (39). Istraživanje u Južnoj Koreji nije uočilo porast incidencije narkolepsije za vrijeme cjepne kampanje

protiv H1N1 influence (40). Za razliku od adjuvantiranog AS03 A(H1N1) pandemijskog cjepiva, za MF59-adjuvantirano A(H1N1) pandemijsko i ostala MF59-adjuvantirana cjepiva protiv gripe nije uočena pojavnost narkolepsije kao ni dokazan povećani rizik za nuspojave povezane s poremećajima s spavanja (34, 35).

U zaključku, opsežan kritički pregled literature otkriva kako izuzetno rijetko pojedinačne osobe mogu razviti izvjestan ograničeni uzorak autoimunosti nakon primjene nekih cjepiva, a potencijalno najteže su svakako neurološke manifestacije od strane središnjeg i perifernog živčanog sustava. Kako god, za najveći broj osoba (procijenjeno na preko 99,9%) primijenjena cjepiva ne povećavaju rizik za nastup sistemnih autoimunih bolesti te stoga trebaju biti primijenjena po aktualnim preporukama u cilju smanjenja morbiditeta i mortaliteta u svim dobnim skupinama (28).

Autori izjavljuju da nisu bili u sukobu interesa. Authors declare no conflict of interest.

LITERATURA

- Bale JF. Neurological complications of immunization. *J Child Neurol* 2004; 19: 405-12.
- Rorke-Adams LB, Evans G, Weibel RE, Johann-Liang R. Neuropathology of vaccination in infants and children. *Vaccine* 2011; 29: 8754-9.
- Schattner A. Consequence or coincidence? The occurrence, pathogenesis and significance of autoimmune manifestations after viral vaccines. *Vaccine* 2005; 23: 3876-86.
- Cohen AD, Shoenfeld Y. Vaccine-induced autoimmunity. *J Autoimmun.* 1996; 9: 699-703.
- Esteghamati A, Gouya MM, Kesthkar AA, Mahoney F. Relationship of occurrence of Guillain-Barré syndrome and mass campaign of measles and rubella immunization in Iranian 5-14 years old children. *Vaccine* 2008; 26: 5058-61.
- Sejvara JJ, Kohla KS, Gidudua J et al. Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: Case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2011; 29: 599-612.
- Baxter R, Lewis N, Bakshi N, Vellozzi C, Klein NP. Recurrent Guillain-Barre syndrome following vaccination. *Clin Infect Dis.* 2012; 54: 800-4.

8. Tuttle J, Chen RT, Rantala H, Cherry JD, Rhodes PH, Hadler S. The risk of Guillain-Barré syndrome after tetanus-toxoid-containing vaccines in adults and children in the United States. *Am J Public Health* 1997; 87: 2045-8.
9. Williams SE, Pahud BA, Velozzi C et al. Causality assessment of serious neurologic adverse events following 2009 H1N1 vaccination. *Vaccine* 2011; 29: 8302-8.
10. Babl FE, Lewena S, Brown L. Vaccination-related adverse events. *Ped Emerg Care* 2006; 22: 514-9.
11. Davis RL, Barlow W. Placing the Risk of Seizures with Pediatric Vaccines in a Clinical Context. *Pediatr Drugs* 2003; 5: 717-22.
12. Wise ME, Viray M, Sejvar JJ et al. Guillain-Barré syndrome during the 2009-2010 influenza vaccination campaign: Population-based surveillance among 45 million Americans. *Am J Epidemiol*. 2012; 175: 1110-9.
13. Stübgen JP. Neuromuscular disorders associated with Hepatitis B vaccination. *J Neurol Sci* 2010; 292: 1-4.
14. Mast E, Mahoney F, Kane M, Margolis H. Hepatitis B Vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. 4th ed. Saunders, Philadelphia, 2004; 320-1.
15. Stübgen JP. Neuromuscular complications of hepatitis A virus infection and vaccines. *J Neurol Sci*. 2011; 300: 2-8.
16. Sejvar JJ, Kohl KS, Bilynsky R et al. Encephalitis, myelitis, and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM): Case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2007; 25: 5771-92.
17. Shoamanesh A, Traboulsee A. Acute disseminated encephalomyelitis following influenza vaccination. *Vaccine*. 2011; 29: 8182-5.
18. Huynh W, Cordato DJ, Kehdi E, Masters LT, Dedousis C. Post-vaccination encephalomyelitis: literature review and illustrative case. *J Clin Neurosci*. 2008; 15: 1315-22.
19. Menge T, Hemmer B, Nessler S et al. Acute disseminated encephalomyelitis: an update. *Arch Neurol*. 2005; 62: 1673-80.
20. Kerr DA, Ayetey H. Immunopathogenesis of acute transverse myelitis. *Curr Opin Neurol*. 2002; 15: 339-47.
21. Bhat A, Naguwa S, Cheema G, Gershwin ME. The epidemiology of transverse myelitis. *Autoimmun Rev*. 2010; 9: 395-9.
22. Agmon-Levin N, Kivity S, Szyper-Kravitz M, Shoenfeld Y. Transverse myelitis and vaccines: a multi-analysis. *Lupus*. 2009; 18: 1198-204.
23. Pidcock FS, Krishnan C, Crawford TO, Salorio CF, Trovato M, Kerr DA. Acute transverse myelitis in childhood: center-based analysis of 47 cases. *Neurology*. 2007; 68 (18): 1474-80.
24. Piyasirisilp S, Hemachudba T. Neurological adverse events associated with vaccination. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 333-8.
25. Geier DA, Geier MR. An evaluation of serious neurological disorders following immunization: a comparison of whole-cell pertussis and acellular pertussis vaccines. *Brain Develop* 2004; 26: 296-300.
26. Tešović G. Neurovirulence of L-Zagreb mumps vaccinal strain. University of Zagreb School of Medicine. Unpublished doctoral thesis. 2006; 1-137.
27. Garcel A, Fauquette W, Dehouck MP, Cranice JM, Favier AL. Vaccinia virus-induced smallpox postvaccinal encephalitis in case of blood-brain barrier damage. *Vaccine*. 2012; 30: 1397-405.
28. Buettcher M, Heininger U, Braun M et al. Hypotonic-hyporesponsive episode (HHE) as an adverse event following immunization in early childhood: case definition and guidelines for data collection, analysis and presentation. *Vaccine* 2007; 25: 5875-81.
29. Geier DA, Geier MR. Serious neurological conditions following pertussis immunization: an analysis of endotoxin levels, the vaccine adverse events reporting system (VAERS) database and literature review. *Ped Rehab* 2002; 5: 177-82.
30. von Kries R, Toschke AM, Strassburger K et al. Sudden and unexpected deaths after the administration of hexavalent vaccines (diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis, hepatitis B, Haemophilus influenzae type b): is there a signal? *Eur J Pediatr*. 2005; 164: 61-9.
31. Brotherton JM, Hull BP, Hayen A, Gidding HF, Burgess MA. Probability of coincident vaccination in the 24 or 48 hours preceding sudden infant death syndrome death in Australia. *Pediatrics*. 2005; 115: 643-6.
32. Hernán MA, Alonso A, Hernández-Díaz S. Tetanus vaccination and risk of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology*. 2006; 67: 212-5.
33. Farez MF, Correale J. Immunizations and risk of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2011; 258: 1197-206.
34. Viorritto EN, Kureshi SA, Owens JA. Narcolepsy in the pediatric population. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2012; 12: 175-81.
35. Tsai TF, Crucitti A, Nacci P et al. Explorations of clinical trials and pharmacovigilance databases of MF59®-adjuvanted influenza vaccines for associated cases of narcolepsy. *Scand J Infect Dis*. 2011; 43: 702-6.
36. Kornum BR, Faraco J, Mignot E. Narcolepsy with hypocretin/orexin deficiency, infections and autoimmunity of the brain. *Curr Opin Neurobiol*. 2011; 21: 897-903.
37. Partinen M, Saarenpää-Heikkilä O, Ilveskoski I et al. Increased incidence and clinical picture of childhood narcolepsy following the 2009 H1N1 pandemic vaccination campaign in Finland. *PLoS One*. 2012; 7: 33723.
38. Poli F, Overeem S, Lammers GJ et al. Narcolepsy as an adverse event following immunization: case definition and guidelines for data collection, analysis and presentation. *Vaccine*. 2013; 31: 994-1007.
39. Han F, Lin L, Warby SC et al. Narcolepsy onset is seasonal and increased following the 2009 H1N1 pandemic in China. *Ann Neurol*. 2011; 70: 410-7.
40. Choe YJ, Bae GR, Lee DH. No association between influenza A(H1N1)pdm09 vaccination and narcolepsy in South Korea: an ecological study. *Vaccine*. 2012; 30: 7439-42.

Summary

IMMUNIZATION AND AUTOIMMUNE DISEASES OF THE CENTRAL AND PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM

L. Stemberger, G. Tešović

Active immunization is one of the greatest advancements in modern medicine. Because of the time correlation between vaccination and some neurological symptoms, this relationship is often described as causal. With the development of new vaccines, an increasing number of autoimmune side effects of the central and peripheral nervous systems are reported. It is assumed that vaccination, as an immune stimulus, can trigger an autoimmune reaction in the host. A large number of papers, ranging from case-reports to meta-analysis, have demonstrated the (un)relatedness of vaccination and Guillain-Barré syndrome, acute disseminated encephalomyelitis, encephalitis, transverse myelitis, hypotonic-hyporesponsive episodes, sudden infant death syndrome, multiple sclerosis, narcolepsy and other. Based on epidemiological studies of neurological side effects of vaccines conducted so far, it can be concluded that even when a complication occurs, there is usually no consequential permanent neurological dysfunction present. An extensive critical review of the literature reveals that individuals can extremely rarely develop a certain limited pattern of autoimmunity after administration of some vaccines, and potentially the most serious neurological manifestations are certainly those with central and peripheral nervous systems involvement. Anyhow, for the greatest number of people (estimated at more than 99.9%), the administration of vaccines does not increase the risk for the occurrence of systemic autoimmune diseases and therefore should be applied according to current recommendations in order to reduce the morbidity and mortality in all age groups.

Descriptors: VACCINATION, AUTOIMMUNITY, NEUROLOGICAL COMPLICATIONS

Primljeno/Received: 13. 3. 2013.

Prihvaćeno/Accepted: 29. 3. 2013.